

El bloqueo de una proteína potencia la eficacia antitumoral

La Clínica y el Cima dirigen una investigación en inmunoterapia con el objeto de conseguir menor toxicidad y mejores resultados en el tratamiento del cáncer

CUN ■ La proteína factor de necrosis tumoral (TNF, en inglés) ha sido el foco de una investigación llevada a cabo entre la Clínica y el Cima Universidad de Navarra en una constante por encontrar o mejorar el tratamiento frente al cáncer. En este estudio se ha demostrado que el bloqueo de esta proteína durante un procedimiento de inmunoterapia consigue mejorar su eficacia y reducir la toxicidad.

“En esta investigación hemos identificado que la función inmunorreguladora de TNF es prescindible y, en cierta medida, daña la actividad antitumoral de esta inmunoterapia dual (se han combinado dos medicamentos: anti-PD-1 y anti-CTLA-4)”, reconoce el Dr. Ignacio Melero, investigador senior del Cima y codirector del Departamento de Inmunología de la Clínica.

“Hemos comprobado en



Los Dres. Ignacio Melero y Pedro Berraondo, con un ejemplar de la revista Nature.

ratones que el bloqueo profiláctico de TNF durante la inmunoterapia evita efectos adversos y mejora su respuesta al tratamiento. Esto nos permite ajustar mejor las dosis de la medicación y conseguir así una eficacia antitumoral más robusta”, agrega el Dr. Pedro

Berraondo, investigador del Cima.

Unos resultados que han sido publicados en la revista Nature, la principal revista internacional de ciencia semanal, ya que se trata de una nueva aproximación de gran utilidad. “Supone utilizar en el

contexto de prevención lo que ya utilizamos en la práctica habitual como tratamiento de los efectos adversos autoinmunes rebeldes”, explica la Dra. Elisabeth Pérez Ruiz, especialista del Hospital Costa de Sol y primera autora del trabajo.

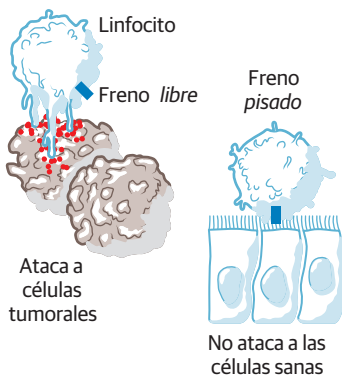
Estas primeras conclusiones apuntan un camino a seguir según los expertos: trasladar la investigación a la asistencia clínica. “Si los datos en los pacientes resultan análogos, se cambiará un importante paradigma en el abordaje terapéutico del cáncer. No obstante, a pesar de lo prometedor de estos resultados, hay que mantener mucha cautela sobre su interpretación, ya que se trata de observaciones en modelos animales que no sabremos con certeza si se reproducirán en los enfermos incluidos en los ensayos clínicos en curso o en los que van a iniciarse próximamente”, advierte el Dr. Melero.

Cómo reducir la toxicidad de la inmunoterapia contra el cáncer

El reto actual de la inmunoterapia

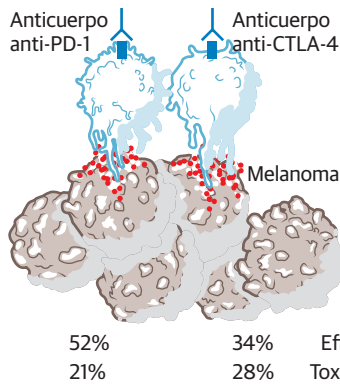
① Frenos moleculares

Son moléculas que frenan la actividad del sistema inmune para que no ataque a las células sanas. Ejemplos: PD-1 y CTLA-4.



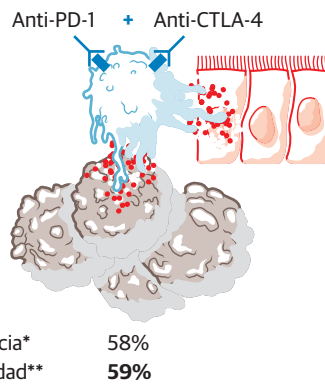
② Bloqueo de los frenos

Si se bloquean los frenos con anticuerpos, el sistema inmune se activa y ataca a tumores como melanoma, pulmón, cáncer renal...



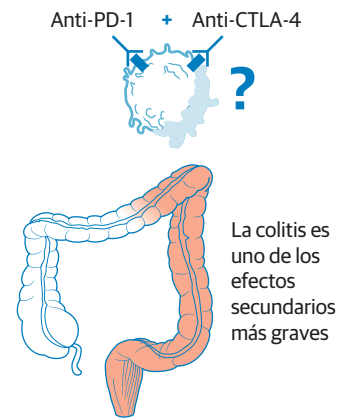
③ Tratamiento dual

La combinación del bloqueo de CTLA-4 y PD-1 mejora algo la eficacia, pero produce muchos efectos adversos.



④ ¿Cómo reducir la toxicidad?

El reto actual es conseguir que al combinar terapias se refuerce su eficacia sin aumentar los efectos secundarios.



*Supervivencia a los 3 años. **Toxicidad grave (grado 3-4)

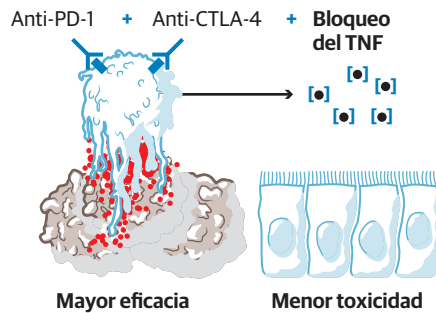
Nuevo estudio

① Bloqueo del TNF

En este estudio se ha bloqueado el Factor de Necrosis Tumoral (● TNF), que tiene múltiples funciones.

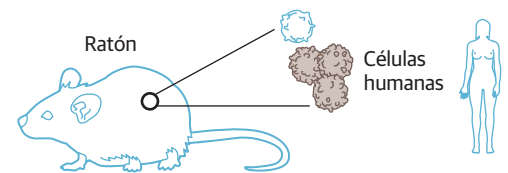
② Resultado sorprendente

Se ha conseguido reducir la toxicidad y aumentar la eficacia.



③ Modelo utilizado

Ratones con sistema inmune y células tumorales humanas. Si se consigue aplicar en humanos, se tardará unos 4 años.



PROCEDIMIENTO COMBINADO. Una de las líneas que actualmente se siguen en la investigación contra el cáncer se dirige a ampliar el número de pacientes que puedan beneficiarse de la inmunoterapia. Un objetivo en el que se ha avanzado mediante la combinación de varios tratamientos. En este caso, se ha probado la acción conjunta de los fármacos anti-PD-1 y anti-CTLA-4.

“Consigue una extraordinaria eficacia contra el cáncer de piel más agresivo (melanoma), el de riñón y el de pulmón. Sin embargo, un 40% de los pacientes sufren serios efectos secundarios”, apunta el Dr. Melero. Tanto PD-1 como CTLA-4 son unas proteínas ubicadas en los linfocitos T, un tipo de células inmunitarias, que se encargan de evitar que los linfocitos destruyan otras células, como las cancerosas. De esta forma, actúan como frenos en el control

del sistema inmunitario. Por lo tanto, al inhibir estas moléculas, se elimina su acción de freno y se estimula la acción de defensa del organismo.

“Esta inmunoterapia dual ha demostrado de forma patente su eficacia en pacientes que presentan metástasis en melanoma o cáncer renal. Actualmente, se está ensayando con resultados muy prometedores frente a otros tipos de cáncer. No obstante, el tratamiento debe ser interrumpido en más de un tercio de los casos por efectos adversos autoinmunes y de ahí que sea tan importante prevenir estos efectos secundarios en la manera que aporta nuestro estudio”, reconoce el Dr. Melero.

APLICACIÓN PROFILÁCTICA.

Pese a que el bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF) no es nuevo en inmunoterapia, sí lo es su aplicación profiláctica

INVESTIGACIÓN

Junto a la Clínica y el Cima, han participado en esta investigación otras 8 instituciones: Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, el Hospital Costa del Sol, el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, el Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), el Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), el Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) y la Universidad de Málaga.

Además, ha contado con la financiación de la Red Internacional de Inmuno-Oncología (colaboración global de igual a igual integrada por Bristol-Myers Squibb), la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), diversos fondos europeos y otras ayudas como la de 'la Caixa'.

ca en esta terapia anti PD-1 y anti CTLA-4. El factor de esta proteína sirve para impulsar la destrucción de algunas células tumorales, mediar la inflamación y activar los glóbulos blancos (células del sistema de inmunitario).

“La evidencia en pacientes es escasa pero apunta a una excelente seguridad de la inhibición de TNF en pacientes con cáncer avanzado”, señala el Dr. Berraondo y añade que “nuestros resultados en el laboratorio junto con la experiencia clínica previa sugieren la realización de ensayos clínicos para comprobar la seguridad y eficacia del tratamiento”.

De hecho, apunta el Dr. Melero, “estamos evaluando un posible protocolo de ensayo clínico para estudiar el efecto del bloqueo profiláctico de TNF en el tratamiento con nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) en humanos”.